MORTALITÄT UND FÜNFJAHRESHEILUNG DES COLLUMCARZINOMS, UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG EINER PARALLELBEHANDLUNG MIT ANTIKOAGULANTIEN.

MARITA DEILMANN

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0072

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuss-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

Aus der Strahlenabteilung (Leiter: Prof.Dr.J.RIES)
der I.Frauenklinik und Hebammenschule der
Universität München (Direktor: prof.Dr.J.ZANDER)

Mortalität und Fünfjahresheilung des Collumcarzinoms, unter besonderer Berücksichtigung einer Parallelbehandlung mit Antikoagulantien.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und der Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von

Marita DEILMANN

aus
Trier

München
1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Referent: Priv.Doz.Dr.med.H.LUDWIG

Coreferent: Prof.Dr.med.J.RIES

Dekan: Prof.Dr.med.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1972

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	- 1 -
B. HAUPTTEIL	- 3 -
a) Methode	- 4 -
b) Ergebnisse	- 5 -
I.) Übersicht über das Krankengut von 1963 - 1966	- 5 -
II.) Todesursache	- 10 -
III.) Mortalität mit und ohne Antikoagulantientherapie	- 13 -
C. SIGNIFIKANZ - TEST	- 25 -
D. KURVENDISKUSSION UND AUSWERTUNG	- 33 -
E. CASUISTIK	- 36 -
F. FÜNFJAHRESHEILUNG UND ZUSAMMENFASSUNG	- 41 -
G. LITERATURVERZEICHNIS	- 45 -

Mortalität und Fünfjahresheilung des Collum-Carzinoms, unter besonderer Berücksichtigung einer Parallelbehandlung mit Antikoagulantien.

Einleitung:

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Arbeiten im Rahmen der Krebsforschung veröffentlicht.
Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Thema:
Welchen Einfluss hat die Antikoagulantientherapie im Speziellen bei Collum-Carzinom nach Strahlenbehandlung!
In mehreren experimentellen Arbeiten konnte nachgewiesen werden, (Agostino,Cliffton,Grossi) dass Antikoagulantien nicht ohne Bedeutung sind für die Ausbreitung des Tumors.
Diese neuesten Erkenntnisse sollen kurz zusammengefasst erwähnt werden:
"Infiltrativ wachsende Tumoren können sich gegen das gesunde Gewebe mit einer durch Fibrinniederschläge markierten Zone abgrenzen. Diese Zone läßt sich beim Cervixkrebs mit fibrinempfindlichen Färbungen bzw. mit histochemischen und immunpräzipitierenden Verfahren in bioptischen und Resektionspräparaten nachweisen."
(Ludwig,Ries)
Ist der Tumorzellverband erst in die Blut- oder Lymphbahn eingebrochen, führen zwei Prozesse zum Entstehen fibrinreicher Mikrothrombosen in der Nachbarschaft des Tumors:

1) mit dem Tumorgewebe gelangt mitgerissenes oder anhaftendes Fibrin in die Gefäßbahn
2) "tumorzelleigenes Gewebethromboplastin induziert per diffusionem einen intravasalen Gerinnungsvorgang

mit dem Endprodukt Fibrin." (Ludwig)
O'Meara (1958) prägte den Begriff der "corona" d.h. ein Fibrinfilm um die intravasal verschleppte Tumorzelle und Sträuli (1966) erklärte, dass dieser Fibrinfilm die "stickiness" der Tumorzelle ausmache.
Diese "stickiness" beeinflusst die Wanderungsgeschwindigkeit der Tumorzellen in der Blut- oder Lymphbahn, und diese Haftfähigkeit ist ein Faktor der Mitbeteiligung bei der Entstehung von Fernmetastasen.
Auf dieser Tatsache beruht die Wirkung der Antikoagulantien, da durch sie die Fibrinbildung retardiert bzw. verhindert und durch Fibrinolytica rückgängig gemacht werden kann. (Ludwig,Ries 1970)
Untersuchungen von Agostino,Cliffton,Grossi haben im Tierexperiment gezeigt, dass gerinnungshemmende Substanzen einen Einfluss auf das Ansiedeln und die Metastasierung von Tumorzellen haben.
Es konnte durch die Experimente von Agostino gezeigt werden, dass die Antikoagulantien die Tumorimplantation oder Metastasierung deutlich erschweren.
Durch Injektion von VX-Carzinom wurden in Kaninchen künstlich Carzinome erzeugt. Bei 96 % der Tiere entstand ein Carzinom, jedoch 21 % der Tiere erkrankten nach gleichzeitiger Gabe von Fibrinolysin.
Diese Ergebnisse sind zwar nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, sie weisen aber deutlich in die Richtung, dass auch beim menschlichen Carzinom eine Beziehung zwischen Antikoagulantien und Tumorausbreitung besteht.

Untersuchungen auch an der hiesigen I.Universitäts-Frauenklinik München (Ries et al 1968) zeigten, dass die Bestrahlung gynäkologischer Carzinome insofern therapeutisch vertretbar ist, als die ionisierenden Strahlen einmal das Wachstum des Tumorgewebes hemmen, und zum anderen sich auf das Gerinnungssystem auswirken, indem wahrscheinlich durch den erhöhten Zellverfall die Gerinnungsbildungszeit verkürzt wird.
Man entschloss sich auf Grund dieser Beobachtungen auch während der Radiumeinlage eine Antikoagulantien-prophylaxe durchzuführen.

Hauptteil:

Diese Untersuchung ist eine Fortsetzung der Dissertation von Mommsen, in welcher eine Statistik über Mortalität und Frührezidive nach Strahlenbehandlung bei Collumcarzinom unter besonderer Berücksichtigung der Antikoagulantienprophylaxe aufgestellt wurde.
Bei der vorliegenden Arbeit liegt der Schwerpunkt auf der Mortalität und Fünfjahresheilung und erfasst diejenigen Patientinnen, die in den Jahrgängen 1963 - 1966 erstmals zur Behandlung kamen.
Es wurde statistisch festgestellt, ob die Patienten nach einer Antikoagulantientherapie eine größere Jahresheilung aufweisen, als die ohne Artikoagulantien-behandelten Patienten.

Methode:

Zunächst konnten mit Hilfe einer Sortiermaschine die von der Klinik mit Computer angefertigten Lochkarten aller in der Zeit vom 1.1.63 - 31.12.66 zur Behandlung gekommener Patienten, die an Collumcarzinom erkrankt waren, aussortiert werden.
Dann erfolgte eine nochmalige Einteilung dieser Lochkarten in die einzelnen Carzinom-Stadien I - IV, wobei in dieser Arbeit die Stadien II und III im Besonderen beachtet wurden. Die Collum-Carzinom-Stadien I und IV wurden vernachlässigt; Stadium I erreicht 90 % Heilung, Stadium IV hat eine infauste Prognose. Diese Fälle sind daher für die Statistik der Antikoagulantienbehandlung von unerheblicher Bedeutung.

Alle Krankengeschichten der Patienten, die wegen Collum-Carzinom Stadium II und III im Jahre 1963 - 1966 zur Behandlung kamen und die bis Ende Dezember 71 unter ambulanter Kontrolle standen, wurden unter folgenden Gesichtspunkten berücksichtigt:

I. Behandlung

1a) Behandlung mit Eleparon, Sintrom, Liquemin, die als Antikoagulantien bevorzugt therapeutisch angewandt wurden.

1b) Dauertherapie mit Liquemintropf, Liquemin-Depot, Sintrom

1c) Antikoagulantienschutz während der Radiumeinlage

2) keine Therapie mit Antikoagulantien

II. Todesursache

a) Patienten primär dem Carzinom-Ieiden und dessen Folgen verstorben

b) Patienten intercurrent verstorben, d.h. es konnte eine Zweitkrankheit als Todesursache festgestellt werden

III. Mortalität

a) Beginn der Behandlung

b) Jahrgang des Todes

c) Verstorbene mit Antikoagulantienbehandlung

d) Verstorbene ohne Antikoagulantienbehandlung

IV. Signifikanz-Test

V. Auswertung und Diskussion

Ergebnisse:

Insgesamt kamen im Jahre 1963 402 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II und III in die Klinik zur Behandlung. Es konnte bei 182 Patienten ein Carzinomstadium II festgestellt werden (45,3 %), bei 220 Patienten handelte es sich um ein Stadium III (54,7 %).

Von den 182 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II wurden 21 mit Antikoagulantien behandelt. Es blieben

also 161 Patienten ohne Behandlung, das ergibt prozentual 11,5 % Behandelte zu 88,5 % Unbehandelte. Von diesen 21 behandelten Patienten erhielten 8 eine Dauerbehandlung während 13 einen Eleparon-Schutz während der Radiumeinlage bekamen.

182 Pat. → 161 Unbehandelte
182 Pat. → 21 Behandelte → 8 Dauertherapie
21 Behandelte → 13 Eleparonschutz

Von den 220 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium III wurden 24 mit Antikoagulantien behandelt, 196 blieben ohne derartige Therapie. Das ergibt 11 % : 89 %. Von den 24 Behandelten blieben für diese Statistik 16 Patienten verwendbar, da 6 Patienten eine Sintrom-Liquemin-Dauerbehandlung erhalten hatten. Bei den 16 wurde ein Eleparonschutz während der Radiumeinlage verordnet.

220 Pat. → 196 Unbehandelte
220 Pat. → 24 Behandelte → 8 Dauertherapie
24 Behandelte → 16 Eleparonschutz

Im Jahre 1964 unterzogen sich insgesamt 398 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II und III einer Behandlung; bei 177 Patienten konnte ein Stadium II gesichert werden (44,5 %), bei 221 Patienten lag ein Stadium III vor (55,5 %).

63 mit Stadium II erhielten eine Antikoagulantientherapie, während 114 unbehandelt blieben.
Prozentual verhalten sich die beiden Therapiegruppen wie 36 % : 64 %.
Bei 11 Patienten von diesen 63 wurde eine Dauertherapie durchgeführt.

177 Pat. → 114 Unbehandelte
177 Pat. → 63 Behandelte → 11 Dauertherapie
63 Behandelte → 52 Eleparonschutz

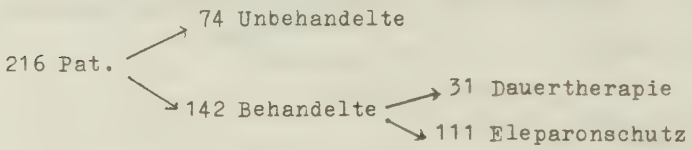
Bei den 221 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium III verhalten sich prozentual die 88 behandelten Patienten zu den 133 Unbehandelten, wie 40 % : 60 %. Bei 22 kam eine Dauerbehandlung zur Anwendung.

221 Pat. → 133 Unbehandelte
221 Pat. → 88 Behandelte → 22 Dauertherapie
88 Behandelte → 66 Eleparonschutz

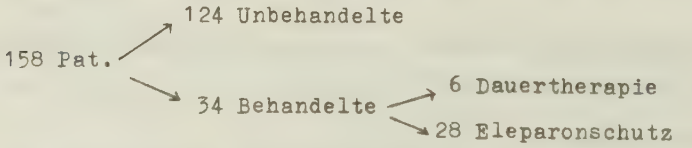
Im Jahre 1965 verteilen sich die 376 an Collum-Carzinom Erkrankten auf 160 mit Stadium II (42,5 %) und 216 mit Stadium III (57,5 %).
61 Patienten mit Stadium II blieben ohne Antikoagulantientherapie, während 99 einer derartigen Behandlung unterzogen wurden, von denen 13 eine Dauertherapie erhielten und 86 eine Prophylaxe während der Radiumeinlage.
Das bedeutet prozentual 38 % Unbehandelte zu 62 % Behandelte.

160 Pat. → 61 Unbehandelte
160 Pat. → 99 Behandelte → 13 Dauertherapie
99 Behandelte → 86 Eleparonschutz

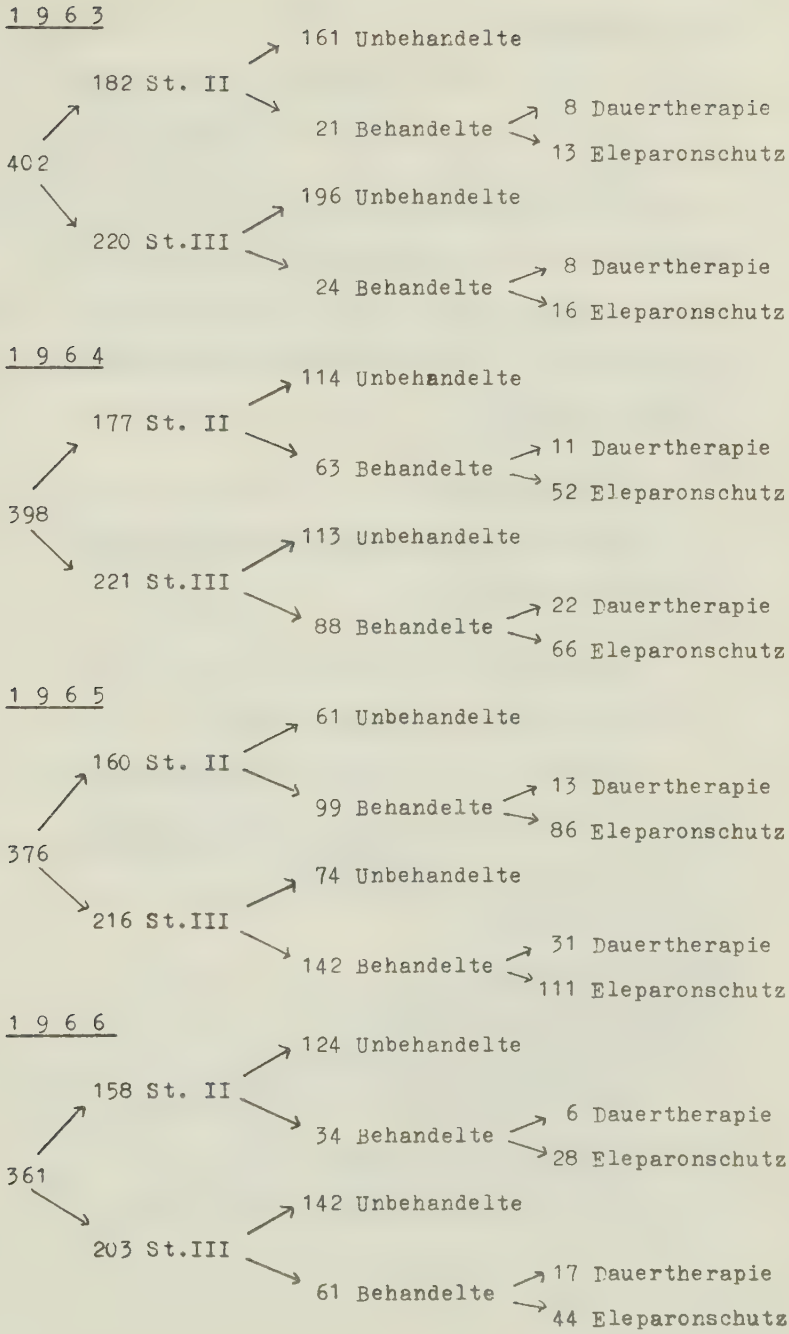
Für die Patienten mit Stadium III ergibt sich ein prozentuales Verhältnis der Behandelten (142) zu den Unbehandelten (74) von 65,7 % : 34,3 %.
Von den Behandelten wurden 31 dauertherapiert.



Im Jahre 1966 erkrankten insgesamt 361 Patienten.
158 an Collum-Carzinom Stadium II (44 %) und 203 an Stadium III (56 %).
Bei den Patienten mit Stadium II blieben 124 unbehandelt in Bezug auf die Antikoagulantientherapie, 34 wurden entsprechend behandelt, d.h. 76 % Unbehandelte : 24 % Behandelte. Bei 6 Patienten wurde eine Dauertherapie durchgeführt, bei 28 eine Antikoagulantienprophylaxe.



Das prozentuale Verhältnis der mit Antikoagulantien-behandelten Patienten mit Collum-Carzinom Stadium III (61) zu den ohne diese Therapie (124) beträgt 30 % : 70 %, wobei jedoch 17 Patienten eine Dauer-behandlung erfuhren.


1 9 6 3
402
182 St. II
161 Unbehandelte
21 Behandelte
8 Dauertherapie
13 Eleparonschutz
220 St.III
196 Unbehandelte
24 Behandelte
8 Dauertherapie
16 Eleparonschutz
1 9 6 4
398
177 St. II
114 Unbehandelte
63 Behandelte
11 Dauertherapie
52 Eleparonschutz
221 St.III
113 Unbehandelte
88 Behandelte
22 Dauertherapie
66 Eleparonschutz
1 9 6 5
376
160 St. II
61 Unbehandelte
99 Behandelte
13 Dauertherapie
86 Eleparonschutz
216 St.III
74 Unbehandelte
142 Behandelte
31 Dauertherapie
111 Eleparonschutz
1 9 6 6
361
158 St. II
124 Unbehandelte
34 Behandelte
6 Dauertherapie
28 Eleparonschutz
203 St.III
142 Unbehandelte
61 Behandelte
17 Dauertherapie
44 Eleparonschutz

II. Todesursache

Wichtig für die weitere Auswertung dieser Arbeit ist die Feststellung, ob die Patienten primär dem Collum-Carzinom-Leiden erlagen, oder ob eine Zweitkrankheit als Todesursache feststellbar war. Letztere Patienten müssen in dieser Statistik ausgeschlossen werden.

Von den 402 Patienten, die 1963 zur Behandlung in die Klinik kamen, starben insgesamt 183, die Zahl verteilt sich auf:

a) 52 mit Stadium II

b) 131 mit Stadium III

Als Todesursache wurde, soweit aus dem Journal ersichtlich, angegeben:

ad a) mit Sicherheit am Tumor - 47 -

mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 5 -

ad b) mit Sicherheit am Tumor - 116 -

mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 15 -

1964 waren 398 Patienten zur Behandlung gekommen, von denen insgesamt 124 verstarben:

c) 32 mit Stadium II

d) 92 mit Stadium III

Die Zahl verteilt sich auf:

ad c) mit Sicherheit am Tumor - 27 -

mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 5 -

ad d) mit Sicherheit am Tumor - 80 -

mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 12 -

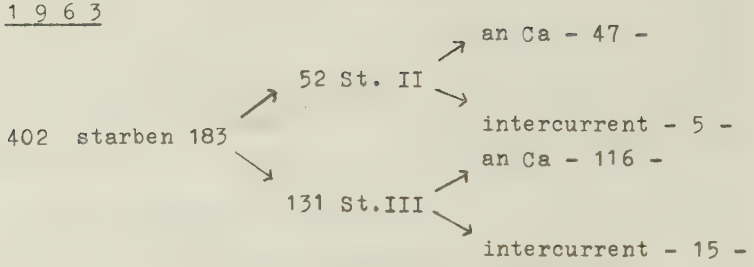
1965 starben von 376 behandelten Patienten 90,
davon:
e) 16 mit Stadium II
f) 74 mit Stadium III
Als Todesursache wurde, soweit aus dem Journal
ersichtlich, angegeben:
ad e) mit Sicherheit am Tumor - 12 -
mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 4 -
ad f) mit Sicherheit am Tumor - 62 -
mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 12 -

1966 erhielten 361 Patienten eine Behandlung.
45 erlagen ihrem Leiden, davon
g) 7 mit Stadium II
h) 38 mit Stadium III
Als Todesursache wurde, soweit aus dem Journal
ersichtlich, angegeben:
ad g) mit Sicherheit am Tumor - 6 -
mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 1 -
ad h) mit Sicherheit am Tumor - 35 -
mit Sicherheit an einer Zweitkrankheit - 3 -

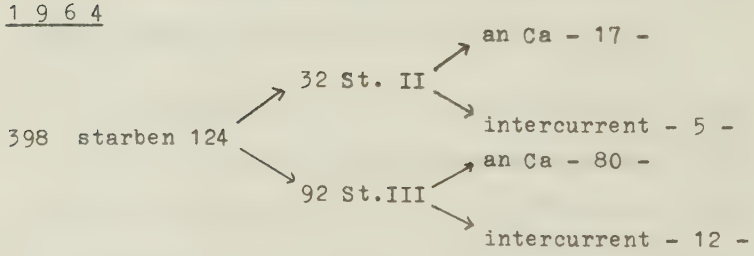
Die Aufmerksamkeit wurde besonders auf die Mortalität
gerichtet, da hier der sicherste Anhaltspunkt für
Erfolg oder Mißerfolg einer Carzinomtherapie zu
sehen ist.

Todesursache:

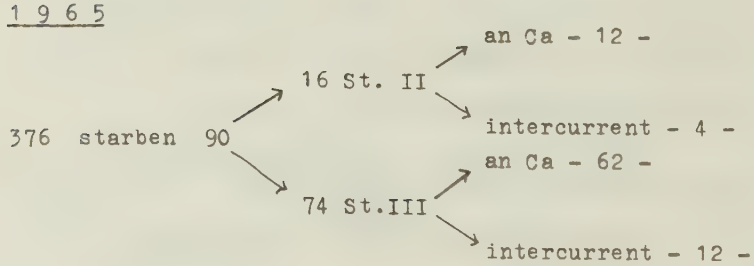
1 9 6 3



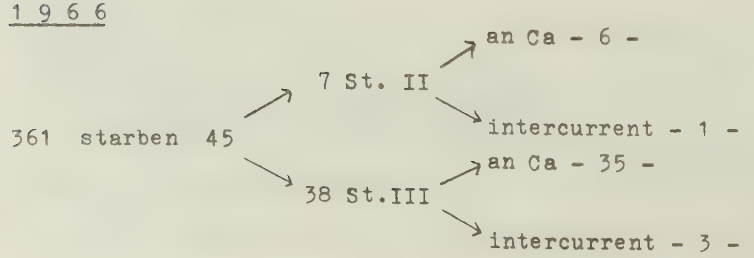
1 9 6 4



1 9 6 5



1 9 6 6



III. Mortalität

In den folgenden Untersuchungen wurde erfasst:

a) Beginn der Behandlung

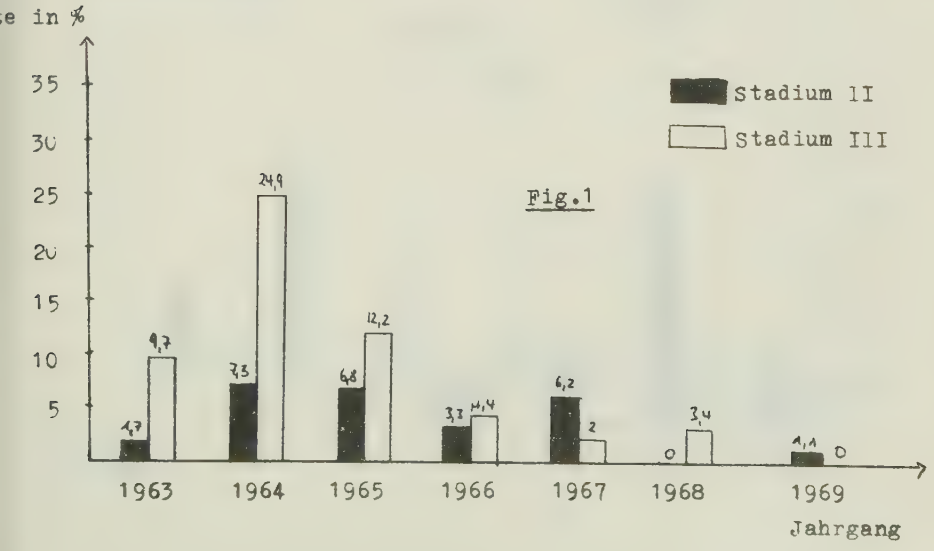
b) Jahrgang des Todes

und somit, in welchem Zeitraum nach der Behandlung die Patienten ad exitum kamen.

Tab. 1: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten in den Jahren 1963 - 1969

tadium		1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	Tote	interc.	Leb.	Σ
II	abs.	3	13	12	6	11	-	2	47	5	130	182
	in %	1,7	7,3	6,8	3,3	6,2	0	1,1	26,5		73,5	100
III	abs.	20	51	25	9	4	7	-	116	15	89	220
	in %	9,7	24,9	12,2	4,4	2	3,4	0	56,6		43,4	100

Darstellung der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1963 erfasst wurden.

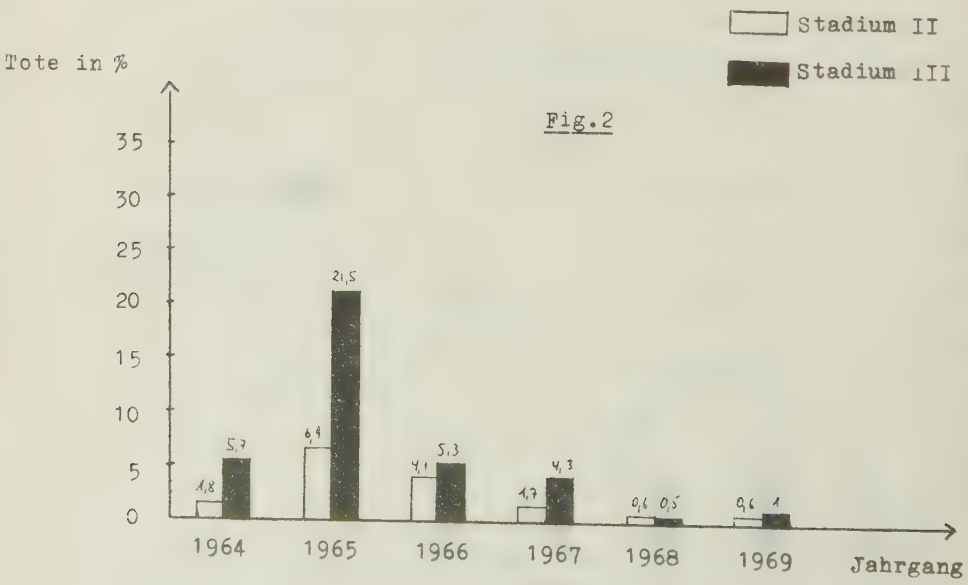


Tab.2: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten in den Jahren 1964 - 1969

Stadium		1964	1965	1966	1967	1968	1969	Tote	interc.	Leb.	Σ
II	abs.	3	12	7	3	1	1	27	5	145	177
	in %	1,8	6,9	4,1	1,7	o,6	o,6	15,7		84,3	100
III	abs.	12	45	11	9	1	2	80	12	129	221
	in %	5,7	21,5	5,3	4,3	o,5	1	38,3		61,7	100

Darstellung der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1964 erfasst wurden.

Fig.2



Tab.3: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten in den Jahren 1965 - 1970

Stadium		1965	1966	1967	1968	1969	1970	Tote	interc.	Leb.	Σ
II	abs.	2	4	3	-	2	1	12	4	144	160
	in %	1,3	2,6	1,9	0	1,3	0,6	7,7		92,3	100
III	abs.	15	36	8	3	-	-	62	12	142	216
	in %	7,3	17,6	3,9	1,5	-	-	30,3		69,7	100

Darstellung der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1965 erfasst wurden.

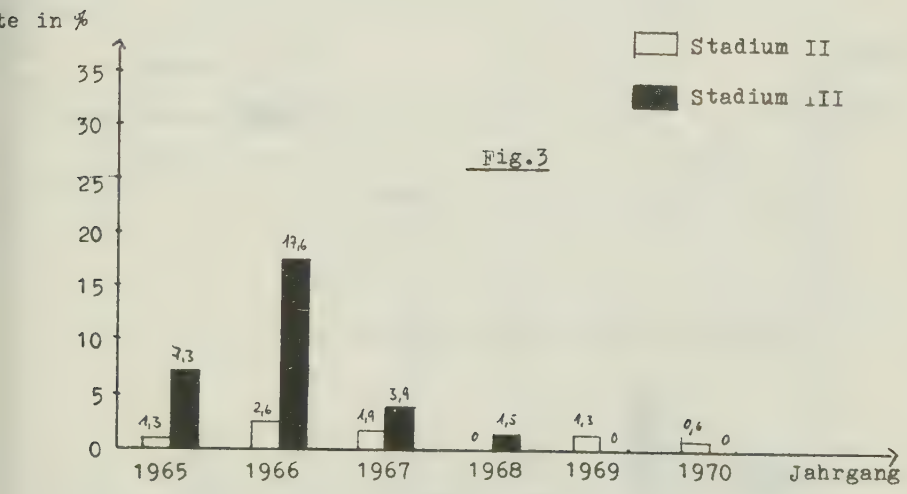


Fig.3

Tab.4: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten in den Jahren 1966 - 1971

Stadium		1966	1967	1968	1969	1970	1971	Tote	interc.	Leb.	Σ
II	abs.	2	3	-	1	-	-	6	1	151	15
	in %	1,3	1,9	0	0,6	0	0	3,8		96,2	10
III	abs.	8	20	1	1	-	-	30	3	170	20
	in %	4	10	0,5	0,5			15		85	10

Darstellung der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1966 erfasst wurden.

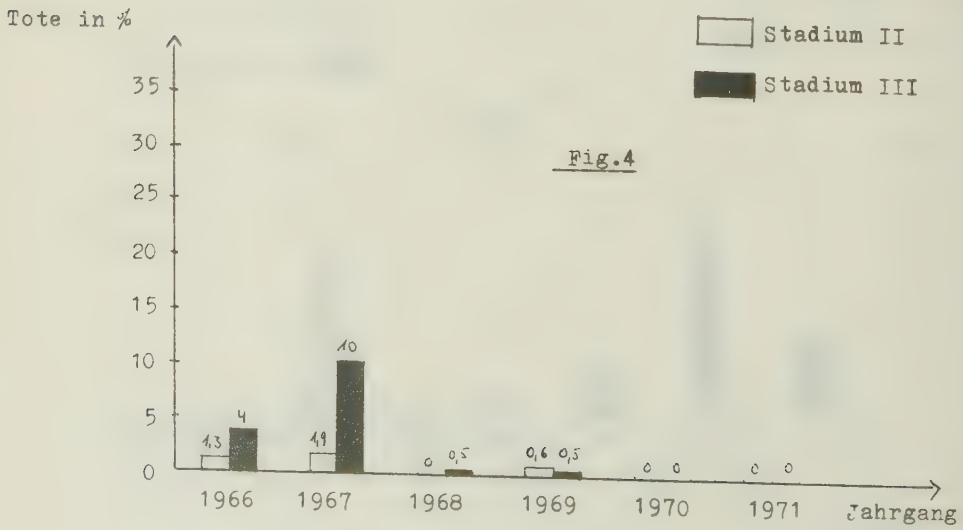


Fig.4

Dann wurde ermittelt, ob sich die verstorbenen Patienten während ihrer Erkrankung einer Anticoagulantienbehandlung unterzogen hatten oder nicht.

Tab.5: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1963 erfasst wurden, mit Anticoagulantienprophylaxe.

Therapie		1963	1964	1965	1966	1967	1968	Tote +	Tote -	in.	Leb.	Σ
mit AK	abs.	-	5	6	1	1	-	13	14	1	17	45
	in %	0	11,3	13,6	2,3	2,3	0	29,5	31,9		38,6	100

Tab.6: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1963 erfasst wurden, ohne Anticoagulantientherapie.

Therapie		1963	1964	1965	1966	1967	1968	Tote	in.	Leb.	Σ
ohne AK	abs.	22	55	68	12	12	6	136	19	202	357
	in %	6,5	16,3	8,3	3,6	3,6	1,8	40,1		59,9	100

Anm. Tote + bedeutet die Anzahl der Patienten, die Anticoagulantienprophylaxe erhielten.

Tote - bedeutet die Anzahl der Patienten, die Anticoagulantien-Dauertherapie erhielten.

in. = intercurrent verstorbene Patienten

Darstellung der Tabellen 5 und 6:

Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen
Patienten, die 1963 erfasst wurden,
mit und ohne Anticoagulantientherapie

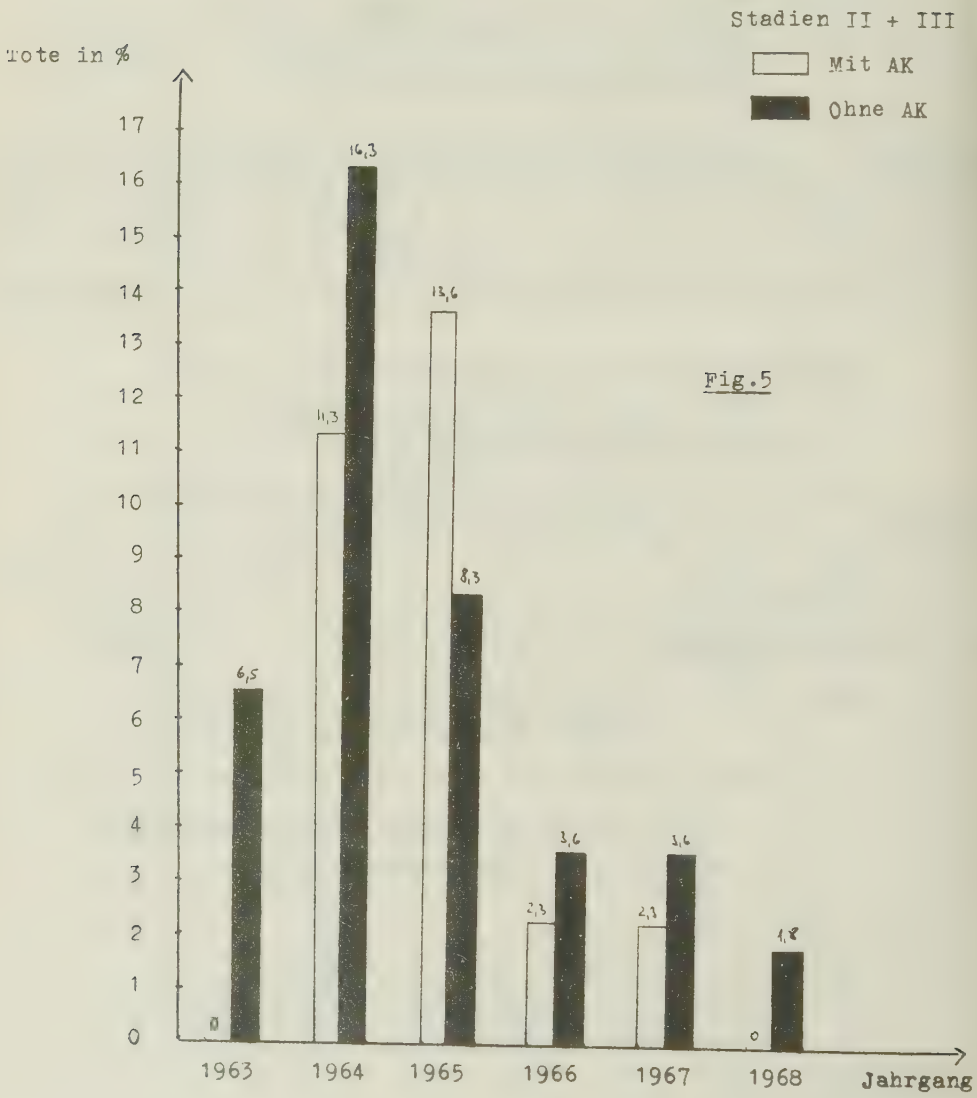


Fig.5

Tab.7: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1964 erfasst wurden, mit Anticoagulantienprophylaxe.

nerapie		1964	1965	1966	1967	1968	1969	Tote +	Tote -	in.	Leb.	Σ
mit AK	abs.	2	11	4	-	-	-	17	15	12	107	151
	in %	1,4	8	2,8	0	0	0	12,2	10,8		77	100

Tab.8: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1964 erfasst wurden, ohne Anticoagulantientherapie.

Therapie		1964	1965	1966	1967	1968	1969	Tote	in.	Leb.	Σ
Ohne AK	abs.	13	38	11	8	2	3	75	5	167	247
	in %	5,4	15,7	4,6	3,3	0,8	1,2	31		69	100

Darstellung der Tabellen 7 und 8:

Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1964 erfasst wurden, mit und ohne Anticoagulantientherapie

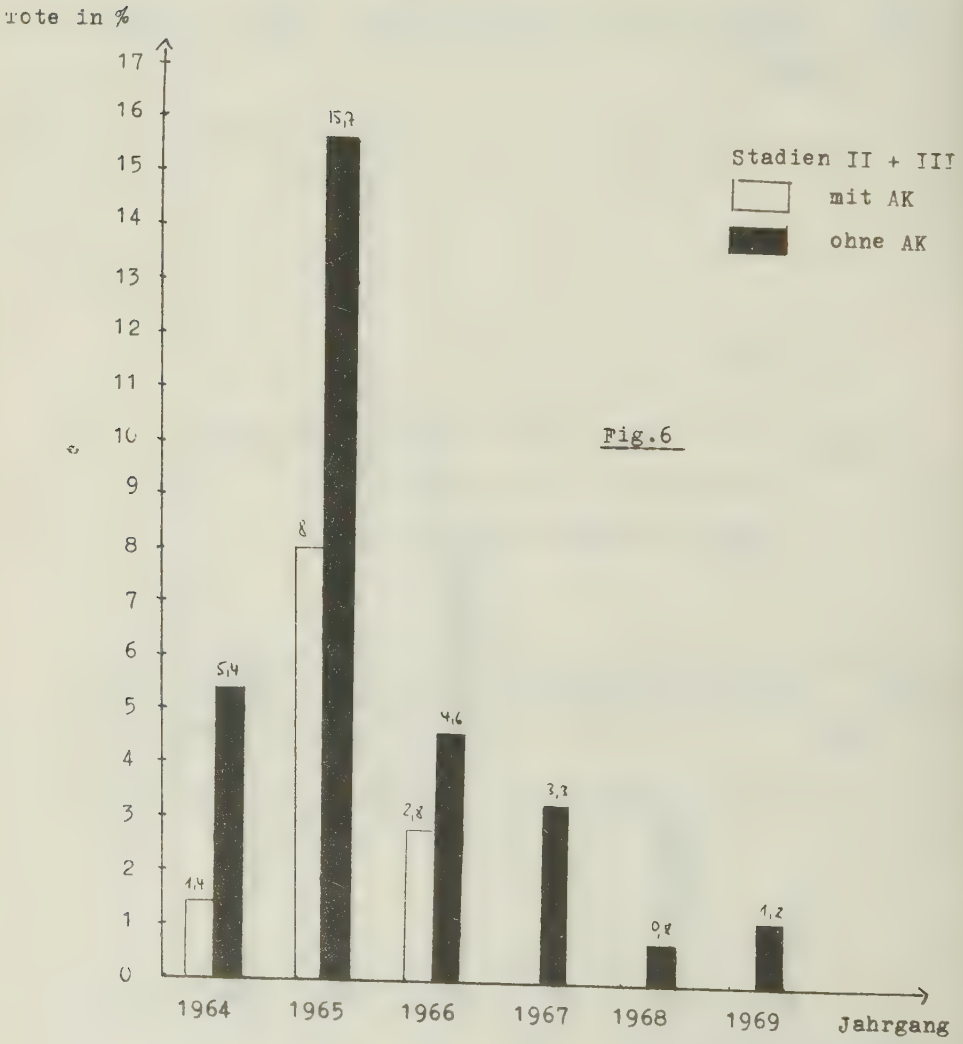


Fig.6

Tab.9: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1965 erfasst wurden, mit Anticoagulantienprophylaxe.

nerapie		1965	1966	1967	1968	1969	1970	Tote +	Tote -	in.	Leb.	Σ
mit AK	abs.	7	14	2	-	1	-	24	14	7	202	247
	in %	2,9	5,9	0,8	0	0,4	0	10	5,8		84,2	100

Tab.10: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1965 erfasst wurden, ohne Anticoagulantientherapie.

herapie		1965	1966	1967	1968	1969	1970	Tote	in.	Leb.	Σ
ohne AK	abs.	9	18	7	-	1	1	36	9	90	135
	in %	7,1	14,3	5,6	0	0,8	0,8	28,6		71,4	100

Darstellung der Tabellen 9 und 10:

Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1965 erfasst wurden, mit und ohne Anticoagulantientherapie

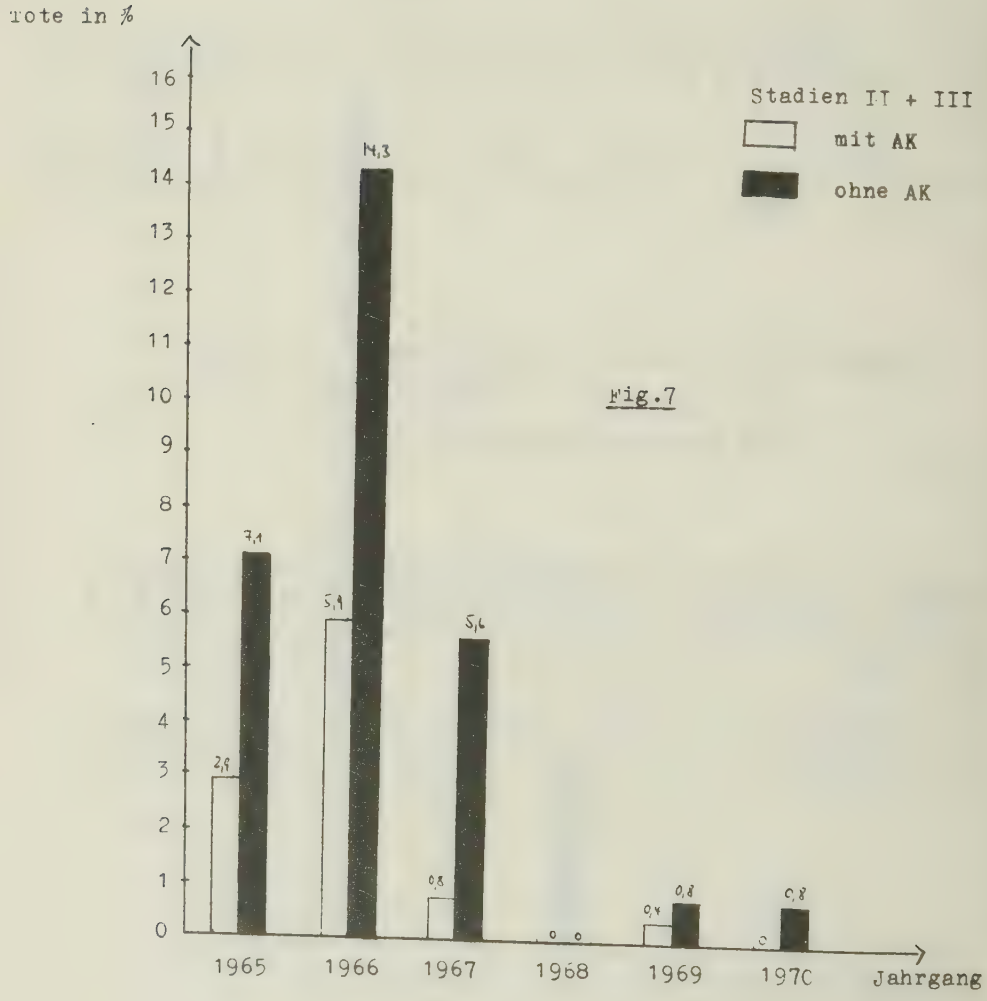


Fig.7

Tab.11: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1966 erfasst wurden, mit Anticoagulantienprophylaxe.

Therapie		1966	1967	1968	1969	1970	1971	Tote +	Tote -	in.	Leb.	Σ
mit AK	abs.	1	5	-	1	-	-	7	5	1	81	94
	in %	1,1	5,4	-	1,1	-	-	7,6	5,4		87	100

Tab.12: Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen Patienten, die 1966 erfasst wurden, ohne Anticoagulantientherapie.

Therapie		1966	1967	1968	1969	1970	1971	Tote	in.	Leb.	Σ
ohne AK	abs.	9	18	1	1	-	-	29	3	234	266
	in %	3,45	6,85	0,4	0,4	0	0	11,1		88,9	100

Darstellung der Tabellen 11 und 12:

Anzahl der an Collum-Carzinom verstorbenen
Patienten, die 1966 erfasst wurden,
mit und ohne Anticoagulantientherapie.

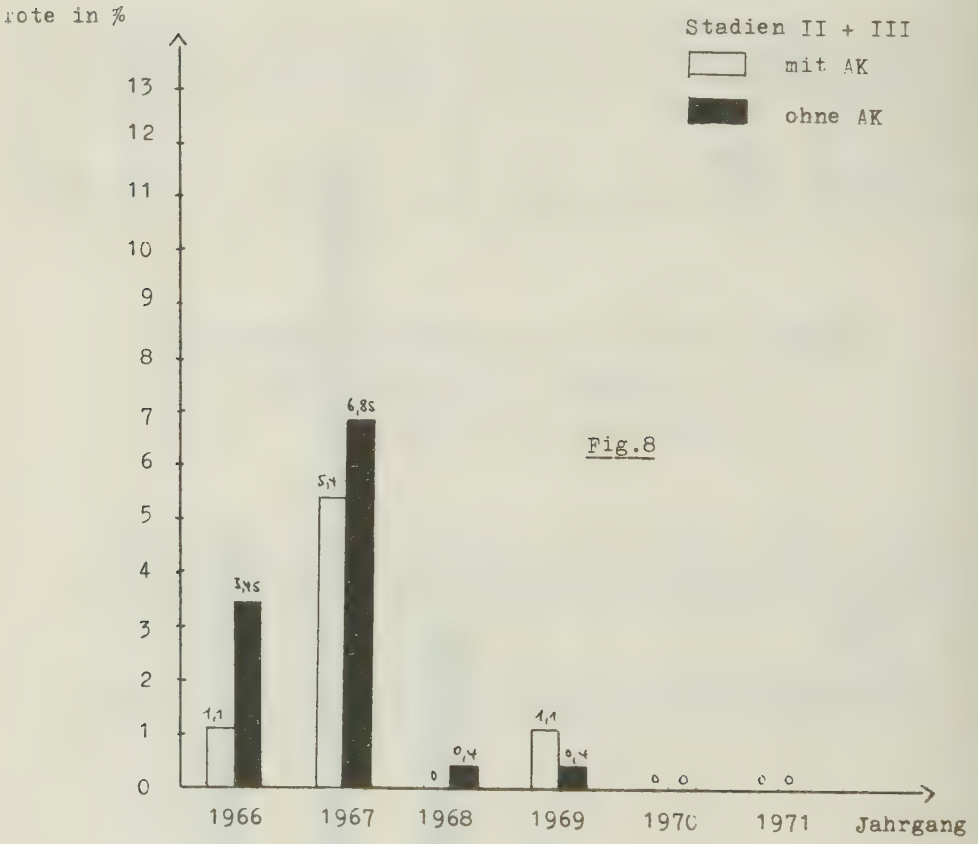


Fig.8

IV. Signifikanz - Test

Die vorliegenden Tabellen und die sich anschließende Diskussion bedürfen eines statistisch gesicherten Beweises, um allgemeingültige Ergebnisse erhalten zu können.
Die Aufgabe des Testes besteht darin, den Beweis zu erbringen, ob die Verteilungen der Mortalität von behandelten und nicht behandelten Patienten wirklich signifikant sind.
Es ist zu klären, ob eine vorhandene Differenz, in Fig.10 schraffiert dargestellt, eine echte Differenz zwischen beiden Stichproben darstellt, oder ob diese sich innerhalb der Spannweite der Veränderung befindet, die man zwischen Zufalls-Stichproben aus einer Gesamtheit erwarten kann, in der die Einheiten doch recht stark, wie hier variieren.

Da es im Wesentlichen auf die Auswirkung der Anticoagulantienbehandlung während der Radiumeinlage ankommt, interessiert weniger die Verteilung der Mortalitätsrate auf die einzelnen Jahrgänge, als vielmehr auf die Gesamtheit der Fälle bezogen. Deshalb werden in dem folgenden Signifikanz-Test die Fälle der 1963 - 1966 erfassten Patienten gemeinsam betrachtet.

Tab.13: Anzahl der verstorbenen Patienten
mit Anticoagulantienschutz-Therapie

1963 starben von 28 Pat. intercurrent 1; an Ca 13;
1964 starben von 118 Pat. intercurrent 12; an Ca 17;
1965 starben von 197 Pat. intercurrent 7; an Ca 24;
1966 starben von 40 Pat. intercurrent 1; an Ca 7;

Erfassungsjahr	1	2	3	4	5	6	Summe
1963	-	5	6	1	1	-	13
1964	2	11	4	-	-	-	17
1965	7	14	2	-	1	-	24
1966	1	5	-	1	-	-	7
63/64/65/66	10	35	12	2	2	-	61

Sterbefälle in % von der Gesamtzahl der Behandelten
(362)

Erfassungsjahr	1	2	3	4	5	6	Summe
63/64/65/66	2,76	9,69	3,59	o,55	o,55	-	17,14

Tab.14: Anzahl der verstorbenen Patienten
ohne Anticoagulantientherapie

1963 starben von 357 Pat. intercurrent 20; an Ca 135;
1964 starben von 247 Pat. intercurrent 5; an Ca 75;
1965 starben von 135 Pat. intercurrent 9; an Ca 36;
1966 starben von 267 Pat. intercurrent 3; an Ca 29;

Erfassungsjahr	1	2	3	4	5	6	Summe
1963	22	55	28	12	12	6	135
1964	13	38	11	8	2	3	75
1965	9	18	7	-	1	1	36
1966	9	18	1	1	-	-	29
63/64/65/66	53	129	47	21	15	10	275

Sterbefälle in % von der Gesamtzahl der Unbehandelten

(969)

Erfassungsjahr	1	2	3	4	5	6	Summe
63/64/65/66	5,47	13,3	4,84	2,16	1,54	1,03	28,34

Der Test verläuft wie folgt:

Für die Stichproben A mit Behandlung und B ohne Behandlung werden getrennt Mittelwerte (x), Standardabweichungen (S) und sodann der Standardfehler (d) bzw. (S_d) berechnet.
Liegt die anschließend ermittelte Standard-Normal-Variable (K) innerhalb eines Bereiches, der hier bei der zweiseitigen Alternative - Hypothese bei dem Fünf - Prozent - Signifikanz - Niveau liegen soll, innerhalb der entsprechenden Werte von - 1,960 und + 1,960, dann sind beide Verteilungen nicht voneinander unabhängig, d.h. sie sind nicht signifikant. Die Differenzen sind also nicht statistisch gesi chert.
Liegt der Wert K jedoch außerhalb, können die gemachten Aussagen aufgrund des geprüften Unterlagenmaterials als signifikant bezeichnet werden.

Rechnung:

Fall A: Behandelte Patienten 1963 - 1966

Die einzelnen Jahre nach Behandlungsbeginn wurden folgendermaßen bezeichnet:

$x_1 = 1$ (im gleichen Jahr des Behandlungsbeginnes)
$x_2 = 2$ (1.Jahr nach Behandlungsbeginn)
$x_3 = 3$ (2.Jahr nach Behandlungsbeginn)
$x_4 = 4$ (3.Jahr nach Behandlungsbeginn)
$x_5 = 5$ (4.Jahr nach Behandlungsbeginn)
$x_6 = 6$ (5.Jahr nach Behandlungsbeginn)

Die Werte für Fall A lauten:

$x_1 = 1 \cdot 10 = 10$

$x_2 = 2 \cdot 35 = 70$

$x_3 = 3 \cdot 12 = 36$

$x_4 = 4 \cdot 2 = 8$

$x_5 = 5 \cdot 2 = 10$

$x_6 = 6 \cdot 0 = 0$

$x_A = 134$

Der Mittelwert $\overline{x_A}$ lautet:

$$\overline{x_A} = \frac{134}{61} = 2{,}16$$

Die Standard-Abweichung S_A : $S_A = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$

$S_A = 1 - 2{,}16 = - 1{,}16 = 1{,}3456$

$2 - 2{,}16 = - 0{,}16 = 0{,}0256$

$3 - 2{,}16 = + 0{,}84 = 0{,}7056$

$4 - 2{,}16 = + 1{,}84 = 3{,}3856$

$5 - 2{,}16 = + 2{,}84 = 8{,}1656$

$6 - 2{,}16 = + 3{,}84 = 14{,}7456$

$28{,}3766$

$$S_A = \frac{28{,}3766}{60} = 0{,}682$$

$s_A^2 = 0{,}465$

Fall B: Unbehandelte Patienten 1963 - 1966

Die Werte für Fall B lauten:

$x_1 = 1 \cdot 53 = 53$

$x_2 = 2 \cdot 129 = 258$

$x_3 = 3 \cdot 47 = 141$

$x_4 = 4 \cdot 21 = 84$

$x_5 = 5 \cdot 15 = 75$

$x_6 = 6 \cdot 10 = 60$

$x_B = 671$

Der Mittelwert $\overline{x_B}$ lautet:

$$\overline{x_B} = \frac{671}{275} = 2,44$$

Die Standard-Abweichung S_B : $S_B = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$

$S_B = 1 - 2,44 = - 1,44 = 2,073$

$2 - 2,44 = - 0,44 = 0,193$

$3 - 2,44 = + 0,56 = 0,318$

$4 - 2,44 = + 1,56 = 2,433$

$5 - 2,44 = + 2,56 = 6,553$

$6 - 2,44 = + 3,56 = 12,673$

$24,243$

$$S_B = \frac{24,243}{274} = 0,2975$$

$S_B^2 = 0,0885$

Ermittlung des Standardfehlers S_d :

$$S_d = \sqrt{\frac{S_A^2}{n_A} + \frac{S_B^2}{n_B}}$$

$$S_d = \sqrt{\frac{0,0885}{275} + \frac{0,682}{61}} = \sqrt{0,000321 + 0,01118}$$

$$S_d = 0,1073$$

Ermittlung der Standard-Normal-Variablen K :

$$K = \frac{(\overline{X_B} - \overline{X_A}) - D}{S_d}$$

für D = 0

$$\overline{X_B} - \overline{X_A} = 2,44 - 2,16 = 0,28$$

$$K = \frac{0,28}{0,1073} = 2,629$$

Beweis: - 1,960 K = 2,629 + 1,960

Der Wert K liegt außerhalb des Bereiches, der bei dieser zweiseitigen Alternative-Hypothese bei dem 5 % - Signifikanz-Niveau mit - 1,960 und + 1,960 angegeben worden war. Das ist der statistische Beweis, dass die Werte der Kurven A und B voneinander unabhängige Aussagekraft besitzen, d.h. die Ergebnisse sind jeweils als signifikant zu bezeichnen.

Tab.13 und 14 - Darstellung
Todesfälle in % von der Zahl
der erfassten Patienten 1963 - 1966
(verteilt über einen 5-Jahreszeitraum)

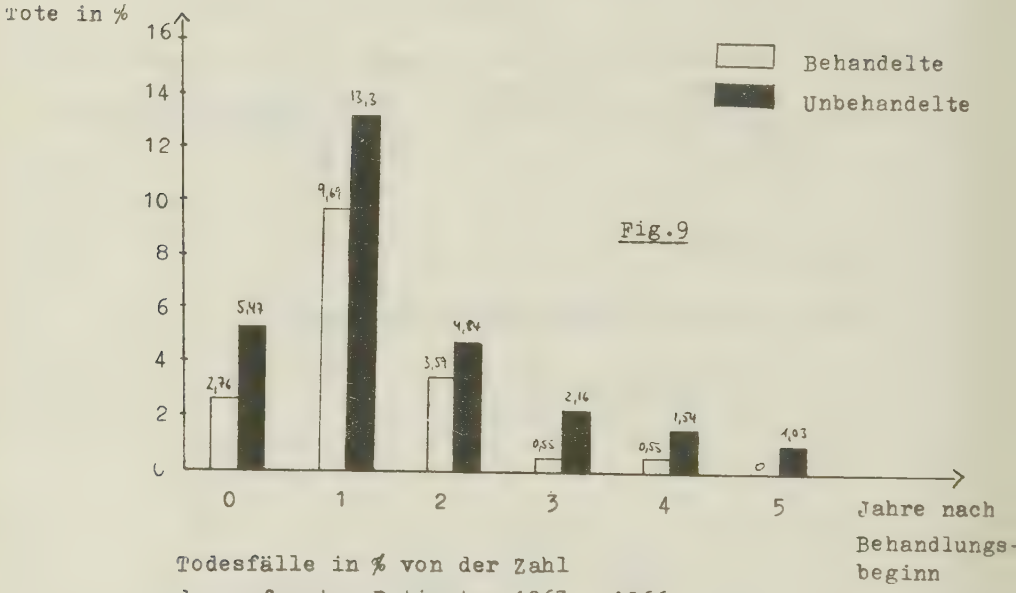


Fig.9

Todesfälle in % von der Zahl
der erfassten Patienten 1963 - 1966

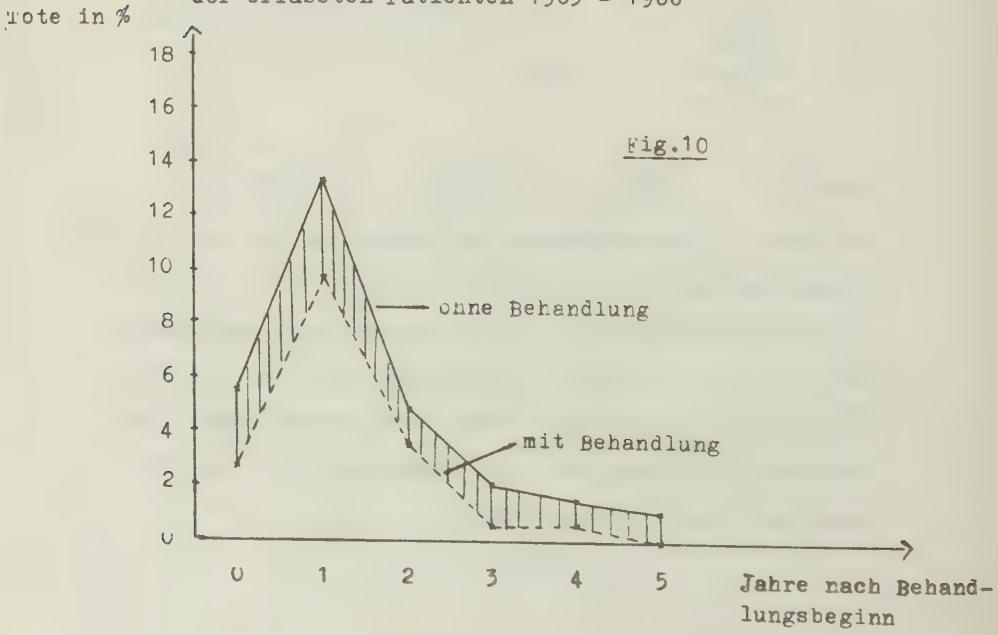


Fig.10

V. Kurvendiskussion und Auswertung

I. Erfolg oder Mißerfolg der Antikoagulantientherapie

II. Fünfjahresheilung

Ia) Zunächst Kurvendiskussion im einzelnen:
Die Kurve, die die prozentuale Mortalität der Patienten angibt, die zur Carzinomtherapie einen zusätzlichen Antikoagulantienschutz erhalten hatten, zeigt eindeutig ein Maximum mit 9,69 % im 1.Jahr nach Behandlungsbeginn. Dann fällt die Kurve kontinuierlich ab und erreicht im 5.Jahr nach Behandlungsbaginn Nullwerte. Dieser Kurvenverlauf erlaubt die Feststellung, dass nach Überwindung der Krisenzeit (1. - 3.Jahr) nach der Behandlung mit größter Wahrscheinlichkeit von einer Heilung gesprochen werden kann.

Ib) Ähnlich der Verlauf der Kurve, die die prozentuale Mortalität der Patienten angibt, die keine Antikoagulantienschutz-Therapie erhalten hatten, jedoch auf höherem Diagrammniveau. Das bestätigt die oben gemachte Aussage, dass die Patienten ab dem 3. Behandlungsjahr mit einer wahrscheinlicheren Überlebenschance rechnen können.

Für diese Arbeit von besonderem Aussagewert, ist jedoch erst die vergleichende Kurvendiskussion. Eindeutig hat die Kurve der nicht mit Antikoagulantien während der Radiumeinlage behandelten Patienten eine höhere Mortalitätsrate zu verzeichnen, die besonders in den ersten Jahren 3 - 4 % ausmacht.

Die Anzahl der behandelten Patienten im Jahre 1963 im Vergleich zum Jahre 1964 zeigt deutlich, dass die Antikoagulantien in ihrer speziellen therapeutischen Wirkungsbreite im Jahre 1963 noch nicht so bekannt waren. Deshalb wurden zur damaligen Zeit diese Medikamente vorwiegend bei Patienten mit schwerer Thrombophlebitis oder verstärkter Thromboseneigung verordnet. Bei den meisten dieser Patienten handelte es sich jedoch schon um sehr fortgeschrittene oder gar aussichtslose Fälle. Die prophylaktische Anwendung, besonders während der Radiumeinlagen, wurde erst in den letzten Jahren intensiver durchgeführt, was der Anstieg der behandelten Patienten im Jahre 1964 und erst recht 1965 bereits verdeutlicht.

Der Schwerpunkt der Arbeit liegt nicht in der Beurteilung einer allgemeinen Antikoagulantienbehandlung, die bei Embolien, Thrombosen oder sonstigen hämatologisch-bedingten Komplikationen zur Anwendung kommt, vielmehr soll hier eine

spezielle prophylaktische Antikoagulantienschutz-Therapie kritisch untersucht werden.

Die Medikamente wurden nicht erst verordnet, nachdem eine thrombembolische Komplikation aufgetreten war, sondern sie waren während der Radiumeinlage als antithrombotischer Schutz eingesetzt.

Die übrigen mit Antikoagulantien behandelten Patienten erhielten während der ganzen Zeit der stationär durchgeführten kombinierten Radium-Röntgen-Behandlung entweder die Kombination von Heparinoid-Konzentrat mit einem Cumarin (Sintrom), oder eine tägliche Depot-Injektion von Heparinoid-Konzentrat (Depot-Eleparon) bzw. seltener eine tägliche Depot-Injektion von alpha-Heparin-Konzentrat in einer Novocain-Quaddel (Depot-Liquemin mit 1 %igem Xylocain).

Deshalb muss in dieser Arbeit auch streng zwischen einer Dauerbehandlung mit Antikoagulantien und dem Antikoagulantienschutz während der Radiumeinlage unterschieden werden.

Da die Auswirkung des prophylaktischen Antikoagulantienschutzes beurteilt werden soll, müssen die Krankengeschichten der Patienten, die eine Dauertherapie erhalten hatten, aussortiert werden. Ihre Elimination wird in Form einer Casuistik gerechtfertigt.

Nachfolgende Fälle wurden in dieser Statistik nicht berücksichtigt, da bei ihnen eine Dauer-Anticoagulantien-Therapie zur Anwendung kam. Es sollen nun die Krankheitsverläufe in Form einer Casuistik kurz erwähnt werden, um eine Ausschließung in dieser statistischen Erhebung zu begründen.
Da die Anticoagulantien-Dauerbehandlung oft aus gleichen Gründen indiziert war, wird je ein typischer Krankheitsverlauf dargestellt und ähnliche bzw. gleichliegende Fälle in einer Tabelle erfasst.

Embolie

Journal-Nr. 29022

Bei einer 68-jährigen Patientin wurde die übliche Radium-Röntgen-Therapie bei Collum-Carzinom Stadium II durchgeführt. Bereits nach der ersten Einlage trat eine Lungenembolie auf, weshalb eine Behandlung mit Eleparon und anschließend mit Sintrom vorgenommen wurde. Die 2.Einlage, die unter Sintrom erfolgte, wie auch die dritte, wurden im wesentlichen ohne weitere Komplikationen vertragen.

Journal-Nr. 29155

43-jährige Patientin kam im Oktober 63 stationär zur Konzentrationsbestrahlung, die nicht durchgeführt werden konnte, da die Patientin mit Subileus Beschwerden eingeliefert wurde. Es wurde eine Dünndarmfistelung vorgenommen und ein weit fortgeschrittenes Collum-Carzinom Stadium II festgestellt, das bereits im gesamten Abdomen Metastasen gesetzt hatte.
Postoperativ kam es zu einer kleinen Lungenembolie im linken Unterlappen, die mit Anticoagulantien

behandelt wurde. Trotz intensiver Therapie verschlechterte sich der Zustand und die Patientin verstarb Ende Oktober unter dem Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

Journal-Nr. 28977
29022
29037
29155
29949
30441
30463
31559
31987

Postthrombotisches Syndrom

Journal-Nr. 28985

Eine 42-jährige Patientin wurde wegen Collum-Carzinom Stadium III einer kombinierten Radium-Röntgen-Therapie unterzogen.
Eine weitere Aufnahme 1965 erfolgte in erster Linie wegen einer massiven Lymphstauung im linken Bein, welche entweder als postthrombotisches Syndrom oder durch Neoplasma enthaltende Narben über der linken Beckenwand verursacht sein konnte.
Bei der Patientin wurde aus diesem Grunde eine antithrombotische Behandlung mit Sintrom durchgeführt. Es konnte dann eine mittelstarke Thrombophlebitis festgestellt werden. Die Patientin erlag 1965 ihrem Leiden.

Journal-Nr. 31313

43-jährige Patientin kam 1967 erneut in stationäre Behandlung wegen eines parametranen Rezidivs re. eines 1965 in kombinierter Radium-Röntgen-Therapie behandelten Collum-Carzinoms Stadium II.
Die Patientin erhielt jetzt eine intensive Röntgentiefenbestrahlung auf das re.Parametrium und wurde außerdem mit Veno-Reparil und Sintrom behandelt.

Es handelte sich um ein postthrombotisches Syndrom re. mit Zeichen chron.venöser Insuffizienz. Das gesamte re. Bein war livide und druckschmerzhaft. Es bestand ein erheblicher Klappendefekt nach Thrombose und eine Einengung des Abflusses im Bereich der V.iliaca ext.

Journal-Nr. 28985
30151
31313
31432

Thrombophlebitis

Journal-Nr. 31884

59-jährige Patientin erhielt wegen eines Collum-Carzinoms Stadium III eine kombinierte Radium-Röntgentherapie. Es kam zum Auftreten einer oberflächlichen Thrombophlebitis re. Oberschenkel, die sich im Laufe der Behandlung mit Butazolidin auch auf die tiefen Venen erstreckte. Deswegen erfolgte die Gabe von Liquemin Dauertropf und es trat unter dieser Therapie eine Besserung ein. Dann konnte auf Sintrom umgestellt werden und die Patientin in hausärztliche Behandlung entlassen werden.

Journal-Nr. 29853
30689
30742
31160
31296
31873
31884
32011
32556
32057
32086

Thrombosen

Journal-Nr. 29713

Bei der erneuten Aufnahme 1966 einer 61-jährigen Patientin mit Collum-Carzinom Stadium II nach erfolgter Radium-Röntgentherapie, war das linke Bein massiv gestaut und die Patientin klagte über erhebliche Schmerzen in der linken unteren Extremität. Eine Einflußstauung im Bereich des rechten Beines war offenbar auf dem Boden einer Thrombose in der inguinalen Gegend entstanden. Wegen der linksseitigen Tiefenvenenthrombose des Beines wurde eine Anticoagulantienbehandlung mit Liquemin durchgeführt, wobei die Patientin tägl. 40 000 Einheiten in einer Infusion über 3 Wochen erhielt. Unter dieser Behandlung klang die Thrombose, neben der sicherlich auch noch eine Lymphstauung vorlag, ab. Nach Absetzen des Liquemins wurde auf Sintrom umgestellt. Die Patientin kam 1967 ad exitum.

Journal-Nr. 30087

Bei einer 37-jährigen Patientin mit Collum-Carzinom Stadium II bestand das Bild einer Beckenvenenthrombose links mit leichten embolischen Schüben. Die Patientin wurde tägl. mit 40 000 Einheiten Liquemin i.v. per infusionem behandelt. Nach Mobilisierung der Patientin wurde sie auf Sintrom unter Kontrolle des Thromboplastinspiegels umgestellt. Die Patientin konnte in gutem Allgemeinzustand bei vollkommen abgeklungener Thrombose aus stationärer Behandlung entlassen werden.

Journal-Nr.	29140	30025	30664	31020	31472
	29119	30087	30701	31228	31513
	29197	30107	30746	31244	31717
	29713	30516	30833	31248	31748
	29881	30619	30944	31403	32350
	30013	30638	30945	31408	32449
	30021	30659	31012	31420	32374

Stauungsödeme - und -indurationen
Journal-Nr. 30232

Einer 42-jährigen Patientin war wegen Collum-Carzinom Stadium II eine kombinierte Radium-Röntgen-Therapie verabfolgt worden. Das linke Bein zeigte eine starke Lymphstauung. Unter einer lokalen antithrombotischen Therapie mit täglich 10 000 Einheiten Depot-Liquemin subcutan in den linken Oberschenkel, bildete sich das extreme Odem des linken Beines langsam zurück. Die Patientin erlag jedoch 1966 ihrem ursächlichen Leiden.

Journal-Nr.						
	29002	29751	30364	30854	31250	31853
	29165	29869	30473	30871	31431	
	29246	30069	30532	30884	31531	
	29428	30095	30569	30929	31605	
	29608	30211	30772	31031	31658	
	29739	30232	30789	31165	31668	

Varikosis

Journal-Nr. 30803
30818
30820

Infarkt

Journal-Nr. 31721

Während des stationären Aufenthaltes wurde bei einer 60-jährigen Patientin mit Collum-Carzinom Stadium III eine kombinierte Radium-Röntgentherapie durchgeführt. Nach der 18.Sitzung der Röntgenbestrahlung kam es zu einem peripheren Lungeninfarkt, der jedoch auf sofortige Gabe von 40 000 Einheiten Depot-Liquemin und dann weitere Umstellung auf Sintrom gut beherrscht werden konnte, sodaß die Patientin entlassen werden konnte.

Journal-Nr. 30105
31764
31721

Zusammenfassung:

Thema der vorliegenden Arbeit war eine Überprüfung, in wieweit die Antikoagulantientherapie die Ausbreitung von Tumorgewebe nach bereits erfolgter Strahlenbehandlung beeinflußt.
Durch tierexperimentelle und histologische Untersuchungen wurde bestätigt, dass eine Beeinflußung durch diese Medikamente besteht.

Die Krankengeschichten aller in den Jahren 1963-1966 zur Behandlung gekommenen Patienten waren auf Lochkarten übertragen worden. Diese statistische Erhebung erfasst alle Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.63 - 31.12.71 wegen Collum-Carzinom Stadium II und III in Behandlung waren.
Die Krankengeschichten wurden durch die Sortiermaschine ausfindig gemacht. Die Carzinomstadien I und IV blieben unberücksichtigt, da sie für diese Arbeit von unerheblicher Aussagekraft sind.

Im Jahre 1963 kamen 402 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II und III zur Behandlung in die Klinik.
Von diesen verstarben intercurrent 20, am Tumor 163 = 49,7 %.
Von den 163 an Tumor veratorbenen Patienten war die Gruppe A (Behandlung mit Antikoagulantien) mit 13 = 8 % beteiligt, entsprechend betrug der Anteil der Gruppe B (keine Antikoagulantienprophylaxe während der Radiumeinlage) 150 = 92 %.

Im Jahre 1964 belief sich die Zahl der an Collum-Carzinom Stadium II und III Erkrankten auf 398. Von diesen verstarben an Zweitkrankheiten 17, am Tumor 107 = 28,7 %. Der Anteil der Gruppe A betrug bei den 107 Verstorbenen 17 = 16 %, der der Gruppe B mit 90 = 84 %.

Im Jahre 1965 kamen 376 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II und III zur Behandlung, von denen 90 verstarben, die sich verteilen auf 16 intercurrente Todesursachen und 74 an Ca = 24 %.
Gruppe A mit 24 = 32,4 %, Gruppe B mit 50 Verstorbenen = 67,6 %.

Im Jahre 1966 verstarben von 361 Patienten mit Collum-Carzinom Stadium II und III 45 und von diesen wiederum 4 intercurrent, 41 an Ca = 11,3 %.
Gruppe A betrug mit 7 Toten 17 %, Gruppe B mit 34=83 %.

Diese Werte lassen eindeutig erkennen, dass die Mortalität in Gruppe A wesentlich geringer ist, als in der Gruppe B.
Diese Aussage wird noch durch folgende Berechnung erhärtet:
Insgesamt wurden in den Jahren 1963 - 1966 362 Patienten einer Antikoagulantienprophylaxe unterzogen, von denen 61 verstarben, was 16,8 % ergibt.
Diese prozentuale Angabe liegt bei den Unbehandelten 969 von denen 275 verstarben, bei 28,4 %.
Es ist somit ein Unterschied von 11,6 % offensichtlich.

Diese und auch die in der Kurvendiskussion gemachten Aussagen und Schlußfolgerungen bedürfen eines statistischen Beweises, um allgemeingültige Ergebnisse erhalten zu können.
In dem durchgeführten Signifikanz-Test, dessen Aufgabe es ist, den Beweis zu erbringen, ob die vorhandene Differenz von 11,6 % eine echte Differenz zwischen beiden Therapiegruppen darstellt oder nicht, konnte eine Signifikanz erbracht werden.
Das bedeutet, dass eine Antikoagulantienprophylaxe während der Röntgen-Radium-Therapie nicht nur einen thrombembolischen Schutz bietet, sondern in Hinsicht auf die Todesziffer auch den letalen Ausgang der Krankheit hemmt bzw. einschränkt.

Der zweite grundlegende Teil dieser Arbeit befasste sich mit der Untersuchung der Fünfjahresheilung, d.h. wieviele der an Collum-Carzinom Stadium II und III erkrankten Patienten nach 5 Jahren noch leben, wobei besonders eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen (A = mit Antikoagulantienprophylaxe, B = ohne Antikoagulantientherapie) interessiert.

Überlebende	Gruppe A (362)	Gruppe B (969)
im gleichen Jahr der Behandlung	97,2 %	94,5 %
nach 1 Jahr	87,5 %	81,2 %
nach 2 Jahren	84,2 %	76,3 %
nach 3 Jahren	83,7 %	74,2 %
nach 4 Jahren	83,1 %	72,7 %
nach 5 Jahren	83,1 %	71,6 %

Von den 969 Patienten leben ohne Antikoagulantien-therapie nach 5 Jahren noch 694 = 71,6 %.
Von den 362 Patienten mit Antikoagulantienprophylaxe leben nach 5 Jahren noch 301 = 83,1 %.
Dieser Unterschied von 12,5 % darf wohl für die Wirksamkeit der Antikoagulantientherapie ausgelegt werden in dem Sinne, dass die Behandlung ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung bzw. der Metastasenbildung besonders in den ersten Jahren nach Behandlungsbeginn zu verhindern vermag.
Somit wird für die folgenden Jahre eine günstigere Ausgangsbasis geschaffen und von daher die Folgenschwere der Krankheit teilweise völlig beseitigt, teilweise zwar nicht verhindert, wohl aber verzögert und somit die Jahresheilung und damit verbunden die Überlebenschancen erhöht.
Daher läßt sich im Besonderen für die Jahresheilung ergänzend sagen, dass zwar in den ersten beiden Jahren nach Behandlungsbaginn bei beiden Gruppen mit Komplikationen gerechnet werden muß, jedoch nach Überwindung dieser kritischen Phase mit einer größeren Wahrscheinlichkeit eine Heilung zu erwarten ist, die bei den mit Antikoagulantienprophylaxe behandelten Patienten günstiger liegt.
Aus diesen Gründen erscheint eine Fortsetzung der Antikoagulantien-Prophylax-Therapie sich als sinnvoll zu erweisen.

Literatur:

AGOSTINO, D., CLIFFTON, E.E.:
Irradiation and Anticoagulant Therapie of Prevent Pulm. Met. of the V2 Carcinoma in Rabbits
Radiology 80, 236 (1963)

AGOSTINO, D., CLIFFTON, E.E.:
Effect of the heparin on circulating Walker carcinosarcoma 256 cells.
Cancer Inst. (N.Y.) 27, 17 (1961)

CLIFFTON, E.E., AGOSTINO, D.:
Factors affecting the development of metastatic cancer (effect of alterations in clotting mechanism)
Cancer 15, 276 (1962)

GROSSI, C.E., AGOSTINO, D., CLIFFTON, E.E.:
The Effect of Human Fibrinolysin on Pulmonary Metastases of Walker 256 Carcinosarcoma
Cancer Res. 20, 605 (1960)

GROSSI, C.E., AGOSTINO, D., CLIFFTON, E.E., MELAMED, M.R.:
Effect of human fobrinolysin on survival of Walker 256 carcinosarcoma cells in the blood.
Cancer 14, 957 (1961)

Jaenecke, J.:
Anticoagulantien - und Fibrinolysetherapie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971)

LUDWIG, H.:
Prophylaxe thrombembolischer Komplikationen und Behandlung der akuten Lungenembolie
Münch. Med. Wschr. No.19,1035 - 41 (1966)

LUDWIG, H.:
Klinisch-experimentelle Untersuchung zur thrombotischen Diathese bei der gynäkologischen Radium-Behandlung
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 1121 - 23 (1962)

O'MEARA, R.A.Q.:
Coagulative properties of cancers
Irish J.med.Sci. 391, 327 (1958)

MOMMSEN, W.:
Mortalität und Frührezidive nach Strahlenbehandlung des Collumcarzinoms unter besonderer Berücksichtigung der Anticoagulantienprophylaxe.
Diss. München (1969)

RAVINA, A.:
Kann eine längere Anwendung von Anticoagulantien die Ausbreitung eines Tumors hemmen?
La Presse Medicale 74, 53, 2783 (1966)

RIES, J., LUDWIG, H., APPEL, W.:
Anticoagulantien bei der Strahlenbehandlung weiblicher Genitalcarzinome
Med. Welt 19, No.38, 2042 - 47 (1968)

STRÄULI, P.:
Intravascular Clotting and Cancer Localization
In BRINKHOUS, K.M., WRIGHT, I.S., KOLLER, F., STREULI, F., DUCKERT, F.: Diffuse Intravascular Clotting
F.K.Schattauer, Stuttgart (1966)

WALLIS, W.A., ROBERTS, H.V.:
Statistics, A New Approach
Verlag The Free Press © 1956) Glencoe (Illinois)
aus dem Am. übertragen von Dr.phil.Harald von Waldheim
ro-ro-ro Taschenbuch © 1969)

Herrn Priv.Doz.Dr.med.H.IUDWIG

vielen Dank für die Anregung

und Leitung der Arbeit.

Lebenslauf:

19.1.1947	wurde ich als 3.Kind des Facharztes für Chirurgie und Urologie Dr.med.Friedrich-Wilhelm Deilmann und seiner Ehefrau Elisabeth, geb.Maciejewski in Berlin geboren.
1953 - 1957	Besuch der Volksschule in Trier und
1957 - 1966	Besuch des Staatl.Neusprachlichen Gymnasiums für Mädchen in Trier
SS 66	Beginn des Medizinstudiums in München
WS 66/67	Vorphysikum
SS 68	Physikum
22.12.71	Abschluss des medizinischen Staatsexamens in München